

AUS DER FRAUENKLINIK
DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ
ABTEILUNG FÜR EXPERIMENTELLE ENDOKRINOLOGIE
Direktor: Professor Dr. med. V. Friedberg

**Untersuchungen zum Verhalten der
17 β -Hydroxysteroid-oxidoreduktase-Aktivität
in Erythrozyten bei Psoriasis vulgaris**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Gabriele Hoffmann
aus Landau

Mainz 1975

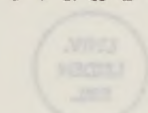


Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER FRAUENKLINIK
DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ
ABTEILUNG FÜR EXPERIMENTELLE ENDOKRINOLOGIE
Direktor: Professor Dr. med. V. Friedberg

Untersuchungen zum Verhalten der
17 β -Hydroxysteroid-oxidoreduktase-Aktivität
in Erythrozyten bei Psoriasis vulgaris

INAUGURALDISSERTATION



zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Gabriele Hoffmann

aus Landau

Mainz 1975



Fachbereichsdekan: Professor Dr. Heinz Langendorf

Referent: Professor Dr. Georg W. Oertel

Korreferent: Professor Dr. Volker Friedberg

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Problemstellung	17
III. Material und Methodik	19
IV. Statistische Verfahren	25
V. Ergebnisse	27
VI. Diskussion	36
VII. Zusammenfassung	47
VIII. Literaturverzeichnis	49

NOMENKLATUR DER STEROIDE

Ätiocholandi α l	5 β -Androstan-3 α ,17 β -diol
Ätiocholandi α n	5 β -Androstan-3,17-dion
Ätiocholanolon (ETIO)	3 α -Hydroxy-5 β -androstan-17-on
Androstandiol (ANDIOL)	5 α -Androstan-3 α ,17 β -diol
Androstandion (ANDION)	5 α -Androstan-3,17-dion
Androsteron (ANDRO)	3 α -Hydroxy-5 α -androstan-17-on
Androstendi α l (ADIOL)	5-Androsten-3 β ,17 β -diol
Androstentri α l (ATRIOL)	5-Androsten-3 β ,16 α ,17 β -triol
Androstendion (ADION)	4-Androsten-3,17-dion
Dehydroepiandrosteron (DHEA)	3 β -Hydroxy-5-androsten-17-on
16-Hydroxy-dehydroepi- androsteron (16-OH-DHEA)	3 β ,16 α -Dihydroxy-5-andro- sten-17-on
Testosteron (TESTO)	17 β -Hydroxy-4-androsten-3-on

ABKÜRZUNGEN

Ery.	Erythrozyten
G-6-PDH	Glucose-6-phosphat-dehydrogenase
Kontr.	Kontrollpersonen
PPC	Pentosephosphatcycl α s
Psor. vulg.	Psoriasis vulgaris

I. EINLEITUNG

1. Ätiologie und Erscheinungsform der Psoriasis.

In Mitteleuropa zählt die Psoriasis vulgaris neben den Ekzemformen zu den häufigsten dermatologischen Erkrankungen, der sich auch der Allgemeinarzt regelmäßig gegenübergestellt sieht. Ihre Morbidität wird mit ca. 2% angegeben und ist damit etwa gleichhoch wie die des Diabetes mellitus. Als einzige bisher allgemein anerkannte Ätiologie der Psoriasis gilt ihre Erblichkeit (40, 41, 70, 113, 121), wobei bereits HEBRA (36) und KUZNITZKY (78) nicht die Krankheit selbst als vererbbar betrachteten, sondern die Disposition dazu. So konnte auch durch spätere Untersuchungen festgestellt werden (33, 89, 128), daß die Psoriasis nicht eine Erbkrankheit im engeren Sinne ist, sondern eine erbliche Dispositionskrankheit, d.h. eine Anlage, die entweder ruhen oder unter dem Einfluß einer veränderten molekulargenetischen Situation manifest werden kann.

Im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes dieses Leidens stehen die Hautveränderungen (Abb. 1



Abb. 1. Psoriasis vulgaris: a) discoides, b) nummularis, c) geographica, d) Befall des behaarten Kopfes, e) Psoriasis der Eichel, f) "Tüpfelnägel"



Abb. 2. Ausdrucksformen der Psoriasis: a) typischer Herd an der Ellenbogenstreckseite, b) pustulöse Effloreszenzen am Stamm, c) groblamellär schuppende Erythrodermie, d) ausgeprägte Psoriasis arthropathica

und 2). Die typische Einzeleffloreszenz bei der Psoriasis stellt sich meist als ein akut hervorschießendes, aber dann chronisch persistierendes, rosafarbenes bis sattes Basiserythem dar. Über dieser papulösen Erythemscheibe liegt im klassischen Fall eine

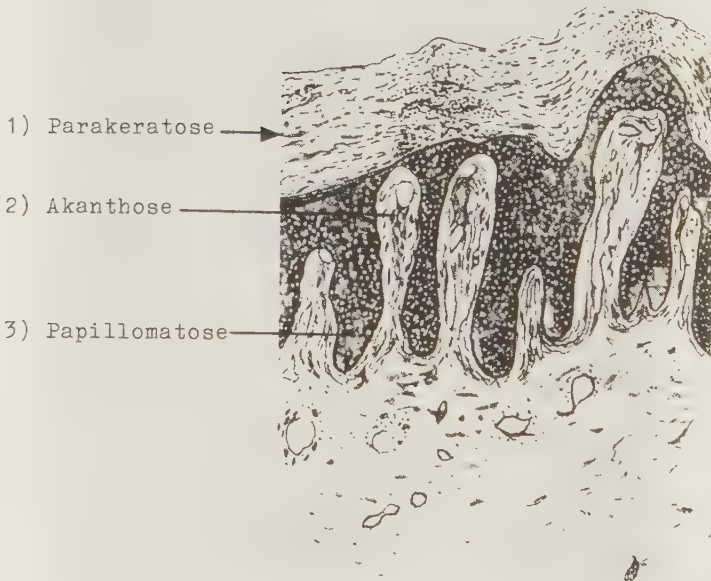


Abb. 3. Histologischer Querschnitt durch Epidermis und Korium bei Psoriasis vulgaris. 1) Parakeratose (= kernhaltige Schuppe), 2) Acanthose (= Verlängerung der Epidermissäulen), 3) Papillomatose (= Ausdehnung der Papillarkörper bis fast zur Hornschicht).

geschichtete, silbrigweißglänzende, parakeratotische Schuppung (Abb. 3). Je nach Größe und Vielzahl der Einzelherde wird das jeweilige Erscheinungsbild der Psoriasis als "punctata", "guttata", "nummularis", "geographica", etc. bezeichnet (75, 76, 111).

Außer der Hauterscheinung bei der Psoriasis wurden in letzter Zeit zahlreiche extracutane Manifestationen gefunden (50, 52). Eine zusammenfassende Darstellung ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Zu diesen zählen vor allem die Gelenkveränderungen (Abb. 2d), von denen bereits ALIBERT (1) 1822 berichtete. Als die klassische mesenchymale Maximalvariante wird die Psoriasis arthropathica genannt (67, 77, 115, 118, 130), bei der sich auch häufig Nagelbeteiligungen finden (Abb. 1f). Eine Spondylarthritis psoriatica wird neuerdings von ihr abgetrennt (109, 119). Sie unterscheidet sich von der psoriatischen Arthritis in ihrer klinischen Symptomatik durch Wirbelsäulenbefall, Neigung zu Iritis und Fersenschmerz. Weitere Organmanifestationen zeigen sich in einer Stoffwechselmyopathie (49, 56, 61, 66, 71, 85, 116), einer Enteropathie (73, 120), in Milzfunktionsstörungen (68), Beteiligungen des Pankreas (57, 79, 114) und der Leber (2, 8, 64, 117). Sekundärkrankheiten bei

Extracutane Manifestationen bei Psoriasis (42, 52)

a. Humorale Parameter

1. SERUM (20, 59)

Erhöhter Kollagen-like Protein-Gehalt, Hyperurikämie

2. PLASMA (58, 96)

DHEA-Mangel, erhöhter ADIOL-Gehalt

3. URIN (14, 84, 87)

Vermehrte Ausscheidung von Mucopolysacchariden und Hydroxyprolin, verminderte Ausscheidung von DHEA

4. ERYTHROCYT (46, 51, 60)

Erhöhter PPC, erniedrigter DHEA-Gehalt, verminderte DHEA-Penetration durch die Zellmembran

b. Organmanifestationen

ORGAN	Nachweis der klinisch / morphologisch	Beteiligung biochemisch / funktionell
1. <u>BINDEGEWEBE</u> (22)		erhöhte Biosynthese von Glucosaminoglycanen und Kollagen
2. <u>SKELETTSYSTEM</u> (35, 109, 115)	klinische, röntgenologische, histologische, gelenksinti= graphische Veränderungen	
3. <u>MUSKULATUR</u> (66, 71, 85)	klinisch, histologisch, elek= tronenmikroskopisch	serum- und muskelzymas= tisch, elektromyographisch
4. <u>MILZ</u> (68)		verzögerte Clearance wärmealterierter Erys
5. <u>DÜNNDARM</u> (73, 120)	histologisch, elektronen= mikroskopisch	path. Xylosebelastungs= test, Steatorrhoe
6. <u>PANKREAS</u> (57, 79, 114)		Hyperinsulinismus, gestörte Glucoseassimilation
7. <u>LEBER</u> (2, 8, 64)	histologisch	serumenzymatisch

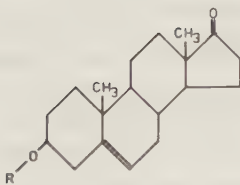
Tab. 1. Extracutane Manifestationen bei Psoriasis

der Psoriasis sind die Gicht (20, 27, 62, 105, 131) und möglicherweise die selten zu beobachtende Amyloidose (9). Das gleichzeitige Auftreten von Psoriasis und Diabetes mellitus (13, 69, 102, 106, 107) dürfte nur durch die zufällige Kombination zweier Krankheiten bedingt sein, die beide mehr als 1% der Bevölkerung befallen.

2. Biochemische Veränderungen bei Psoriasis

Eine Aufhellung der Ätiopathogenese der Psoriasis vulgaris bieten neuere steroidbiochemische Befunde. Hier wird vor allem eine Veränderung im Stoffwechsel des Dehydroepiandrosteron (DHEA) diskutiert (63, 99, 114).

DHEA (Abb. 4) liegt im menschlichen Organismus fast ausschließlich als Sulfokonjugat vor (5), während sich der Anteil des freien DHEA's und des DHEA-glucuronosids auf höchstens 1% bzw. 0,5% beläuft



3β-Hydroxy-5-androsten-17-on

Freies DHEA: R= -H

Sulfat: R= -SO₃⁻

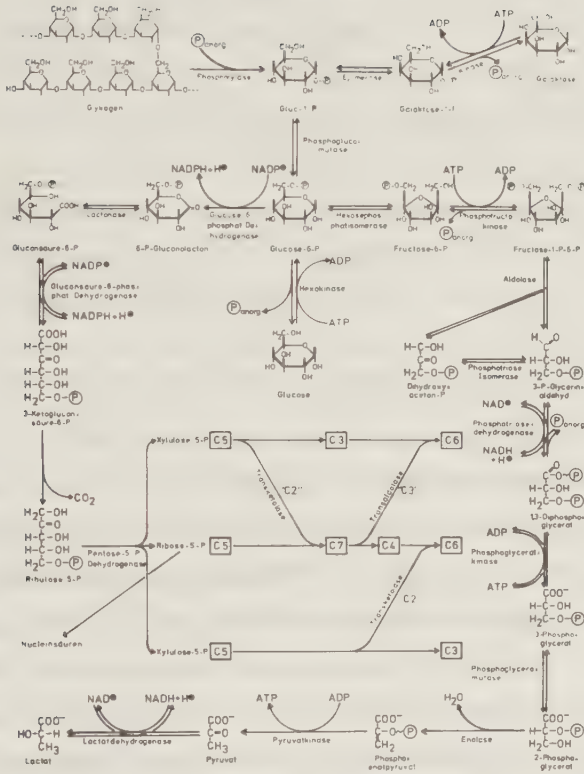
Sulfatid: R= $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-O-CO-R}_1 \\ | \\ \text{CH-O-CO-R}_2 \end{array}$
-SO₃-CH₂

Glucuronosid: R= -CH₂-(CHOH)₄-COO⁻

Dehydroepiandrosteron und seine Konjugate

Abb. 4. Dehydroepiandrosteron und seine Konjugate

(16, 72). Das von der Nebennierenrinde sezernierte sulfokonjugierte DHEA besitzt lipophilen Charakter und konnte von OERTEL als DHEA-sulfatid (93), d.h. als ein Ester der Sulfatidsäure identifiziert werden. Dieses stellt die eigentlich biologisch aktive Form des Steroids dar (97). Einer der Angriffspunkte des DHEA im menschlichen Körper ist unter anderem die Glucose-6-phosphat-dehydrogenase (G-6-PDH). Auf dieses sogenannte Flaschenhalsenzym des Pentosephosphatcyclus (PPC), eines bedeutenden Hauptweges des Kohlenhydratstoffwechsels (Abb. 5), entfaltet das Steroid eine spezifische und nicht kompetitive Hemmwirkung (43, 83, 98, 100). Diese Hemmwirkung des DHEA's auf die G-6-PDH-Aktivität nimmt von DHEA-sulfatid zu freiem DHEA und zu DHEA-sulfat im Verhältnis 40 : 20 : 1 (7) und die Penetration durch die Erythrozytenmembran im Verhältnis 10 : 5 : 1 (46) ab. Oral verabreichtes DHEA-sulfat wird durch das Enzym Diglyceridtransferase allerdings sehr schnell in das Sulfatid überführt (92, 97). Eine derartige Umwandlung konnte jedoch bisher nur in den Mucosazellen des Darmes nachgewiesen werden (26). Der Stoffwechsel des DHEA-sulfatids entspricht in qualitativer Hinsicht dem des freien Steroids und erfolgt ohne Spaltung des Konjugates (Abb. 6). Zu



EMBDEN-MEYERHOF-Schema und Pentosephosphat-Cyclus

Abb. 5. EMBDEN-MEYERHOF-Schema und Pentosephosphatcyclus. Schlüsselstellung der Glucose-6-phosphat-dehydrogenase im Kohlenhydratstoffwechsel.

ten Untersuchungen und auch der Arbeitsgruppe NOVOTNA und RUCZICKA (90) nicht, einen DHEA-Mangel bei Psoriatikern nachzuweisen. 1970 fanden OERTEL, HOLZMANN und Mitarbeiter (58, 88, 99) erstmals einen signifikant erniedrigten DHEA-Gehalt im Plasma von Psoriatikern, der im Gegensatz zu den Kontrollpersonen auch keinen Geschlechtsunterschied mehr aufweist (58, 65). Ein entsprechender Unterschied ließ sich auch hinsichtlich der DHEA-Ausscheidung im Urin erheben (88). Die Ursache dieses DHEA-Mangels liegt jedoch nicht in einer vermehrten Ausscheidung oder einer verminderten Resorption dieses Steroids, denn auch nach oraler Zufuhr von DHEA-sulfat kam es zu keiner Beeinflussung des DHEA-Plasmaspiegels (99); man findet weiterhin eine verminderte DHEA-Ausscheidung im Harn (88) und mit den Fäces (12). Auch im Hauteluat des Psoriasisherdes ist der DHEA-Gehalt erniedrigt (18, 96). Eine vermehrte Metabolisierung zu ANDRO und ETIO konnte ebenfalls ausgeschlossen werden (88). In vitro- und in vivo-Untersuchungen über den Stoffwechsel ^3H -markierten DHEA-sulfats ergaben, daß im Plasma, im Erythrozyten (Ery), im Hauteluat und im Urin der Psoriatiker der prozentuale Anteil markierten DHEA's gegenüber Kontrollpersonen signifikant erniedrigt

und der von ADIOL signifikant erhöht ist (46, 87, 96). Dies erklärt auch die erhöhte Ausscheidung der verabreichten ^3H -Aktivität im Urin des Psoriatikers. Offenbar kommt es zu einer zusätzlichen Sulfatierung der 17 β -Hydroxygruppe des ADIOL's, die die hydrophilen Eigenschaften eines solchen Konjugates verstärkt und so seine Ausscheidung über die Niere begünstigt. Hierfür spricht auch die mengenmäßig überragende Ausscheidung von Steroid-disulfaten im Harn der Psoriatiker (12, 96). Auch liegt die Sekretionsrate sulfokonjugierten DHEA's bei Psoriatikern um mehr als 50% höher als bei Normalpersonen. Hierfür ist sicherlich der Rückkopplungsmechanismus des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems aufgrund des erniedrigten DHEA-Plasmaspiegels verantwortlich (96). Weiterhin zeigten die Autoren, daß die Penetration von DHEA-sulfat durch die Zellmembran der Erythrozyten von Psoriatikern signifikant unter der der Kontrollpersonen liegt (96). Hierfür ist aber nicht ausschließlich die bei Psoriatikern veränderte Relation von Steroid-sulfat zu Steroid-sulfatid oder DHEA zu ADIOL verantwortlich, denn auch in vitro-Versuche mit reinem DHEA-sulfat, -sulfatid und freiem DHEA (46) ergaben eine verminderte Penetration durch die Zellmembran (Abb. 7).

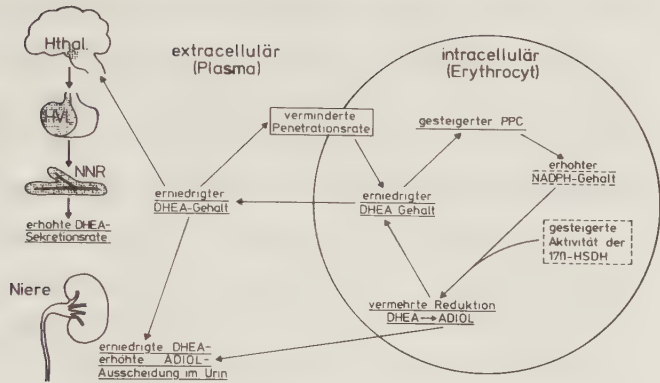


Abb. 7. Schematische Darstellung des Entstehungsmechanismus des DHEA-Mangels bei Psoriasis vulgaris.

3. Bedeutung des Dehydroepiandrosteron-Mangels im Pathomechanismus der Psoriasis vulgaris.

Durch den beim Psoriatiker nachweisbaren DHEA-Mangel kommt es zu einer verminderten Hemmung der G-6-PDH. Die Folge ist eine Steigerung des PPC und eine dadurch bedingte Beeinflussung zahlreicher weiterer Reaktionen im Bereich des Intermediärstoffwechsels (Abb. 8). Eine Aktivierung des PPC ist im übrigen bei normalem und bei pathologischem Stoffwechsel bekannt (6, 103).

Die Bedeutung des PPC für den Intermediärstoffwechsel liegt in der Bildung der für die Nucleinsäuresynthese benötigten Pentosen und des reduzierten Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphats (NADPH), das für zahlreiche reduktive Biosynthesen gebraucht wird. So konnte in psoriatischen Schuppen von einer Vielzahl von Untersuchern (23, 34, 39, 112, 129) übereinstimmend ein erhöhter Gehalt an Pentosen und Desoxy-pentosen festgestellt werden, die zum Teil einem unvollständigen Nucleoproteinabbau entstammen (11, 25),

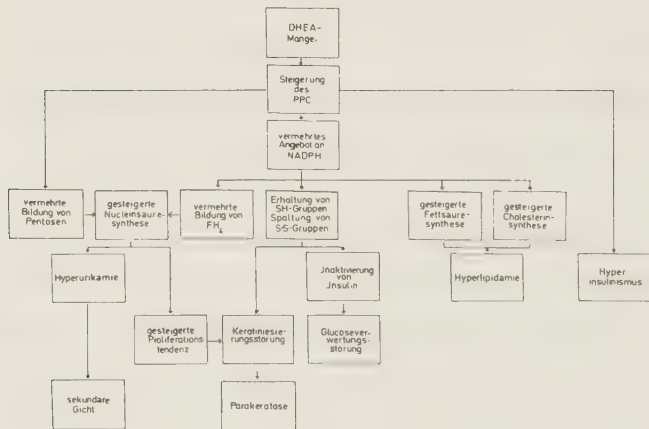


Abb. 8. Schematische Darstellung der biochemischen und klinischen Folgen des Dehydroepiandrosteron-Mangels bei Psoriasis vulgaris.

zum anderen aber auch Folge des gesteigerten PPC sind (39). Eine weitere Rolle in der Nucleinsäuresynthese spielt die Tetrahydrofolsäure (FH_4), deren Bildung durch die NADPH-abhängige Dihydrofolsäure-reduktase katalysiert wird. Eine stark erhöhte Aktivität dieses Enzyms (32) in der befallenen Haut von Psoriatikern läßt nun in Verbindung mit dem vermehrten Angebot an NADPH auf eine ebenfalls gesteigerte FH_4 -Bildung schließen. Eine weitere wesentliche Funktion des im PPC gebildeten NADPH's ist die Erhaltung von SH-Gruppen bzw. seine Beteiligung an der Spaltung von S-S-Verbindungen zu SH-Gruppen. In der psoriatischen Epidermis findet sich nun, wohl als Folge des vermehrten NADPH's, eine auffällige Vermehrung von SH-Gruppen (21, 24, 80, 81, 101, 127, 132). Da ein wesentlicher Vorgang der normalen Keratinisierung die Oxydation von SH-Gruppen zu S-S-Verbindungen darstellt, erklärt sich hierdurch ein wesentliches Charakteristikum der Psoriasis vulgaris, nämlich die Störung der Keratinbildung. Ein großes Angebot an NADPH ist Voraussetzung für die Fettsäuresynthese. Erwartungsgemäß ließ sich in der befallenen und auch in der unbefallenen Haut der Psoriatiker eine gesteigerte Synthese von Fettsäuren (17, 38,

108) und Phospholipiden (10, 29), die ja bekanntlich fettsäuren enthalten, nachweisen. Schließlich wird NADPH auch bei der Cholesterinsynthese benötigt. In der psoriatischen Epidermis findet sich nun nicht nur ein vermehrtes Vorkommen von Cholesterin, sondern auch eine gesteigerte Synthese dieses Steroids (30, 37). Auch diese Befunde lassen sich zwanglos mit dem erhöhten NADPH-Angebot beim Psoriatiker in Zusammenhang bringen. Diese durch den DHEA-Mangel bedingten Stoffwechselstörungen finden klinisch-symptomatologisch beim Psoriatiker ihren morphischen Ausdruck in der polytop zu beobachtenden Proliferationstendenz, z.B. an der Epidermis in Form einer gesteigerten Epidermopoese und einer Proliferationsacanthose.

II. PROBLEMSTELLUNG

Die einzig bisher anerkannte Ätiologie der Psoriasis ist ihre Erbllichkeit, wobei jedoch nicht die Krankheit selbst, sondern lediglich ihre Disposition als vererbbar betrachtet wird (36, 78). Die bislang vorliegenden Familienuntersuchungen weisen größtenteils auf das Vorliegen eines autosomal-dominanten Erbganges mit inkompletter Penetranz hin (3, 31, 60, 128). Höchstwahrscheinlich ist die Psoriasis jedoch genetisch heterogen, da mehr als ein mutiertes Allel für ihren Phänotypus verantwortlich zu machen ist. So stellen nach heutiger Auffassung viele der früher diskutierten Hypothesen hinsichtlich der Ätiologie (33, 88, 104) nur mehr oder minder wirksame exogene oder endogene Umwelteinflüsse dar, die lediglich die Manifestation der Krankheit begünstigen (53).

Einen wesentlichen Beitrag zur Abklärung der genetischen Problematik der Psoriasis wird vor allem von biochemischer Seite erwartet. Dabei sind vom molekularbiologischen Aspekt her Veränderungen im Proteinaufbau zu erwarten und somit also Abwegigkeiten an Struktur-, Enzym-, Transport- und Rezeptorproteinen vorstellbar. Erste Hinweise auf das Vorliegen

derartiger Veränderungen bei der Psoriasis vulgaris ergaben Untersuchungen des DHEA-Stoffwechsels (45, 47, 58). Hierbei zeigte sich eine Verminderung der intra- und extrazellulären Konzentration an DHEA (58, 88, 99), die über eine Steigerung der G-6-PDH-Aktivität zu einem vermehrten Angebot an NADPH führt. Ursache dieses Mangels ist sowohl eine verminderte Penetration des Steroids durch die Zellmembran (66, 115), als auch eine verstärkte intrazelluläre Reduktion von DHEA zu ADIOL aufgrund erhöhter Aktivität der 17 β -Hydroxysteroid-oxidoreduktase (66, 106, 115). Für diese Aktivitätssteigerung lassen sich zwei unterschiedliche Ursachen diskutieren. Einmal könnte sie auf einer quantitativ oder qualitativ veränderten Enzymsynthese beruhen und damit erbbedingt sein, zum anderen besteht aber auch die Möglichkeit, daß die durch den beim Psoriatiker gesteigerten PPC (55) bedingte vermehrte Bildung von NADPH sekundär zu einer Co-substrat-Aktivierung des Enzyms führt.

Zur Klärung dieser Frage wurde die 17 β -Hydroxysteroid-oxidoreduktase-Aktivität im Hämolysat von Psoriatikern und Kontrollen durch Inkubation mit 7α - ^3H -DHEA bei einem Überschuß an NADPH bestimmt.

III. MATERIAL UND METHODIK

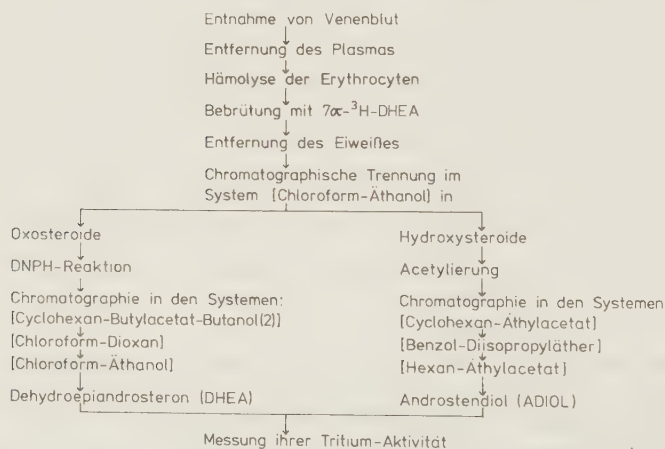
Zur Untersuchung wurden 7 Psoriatiker nach ihrer stationären Aufnahme und 7 gesunde Kontrollpersonen herangezogen (Tab. 2). Bei den Kranken handelte es sich vorwiegend um solche mit Psoriasis guttata oder nummularis im floriden Stadium. Die Vergleichsgruppe, die entsprechende (Alter und

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Gruppe	Erys/ml Blut
1	E.D.	weibl.	56	Ps	$3,1 \times 10^9$
2	G.W.	männl.	67	Ps	$4,8 \times 10^9$
3	P.R.	männl.	16	Ps	$4,1 \times 10^9$
4	A.H.	weibl.	35	Ps	$4,8 \times 10^9$
5	R.J.	weibl.	37	Ps	$4,3 \times 10^9$
6	E.J.	weibl.	39	Ps	$4,0 \times 10^9$
7	B.S.	weibl.	67	Ps	$3,9 \times 10^9$
8	C.W.	weibl.	22	N	$3,6 \times 10^9$
9	G.H.	weibl.	23	N	$4,1 \times 10^9$
10	D.S.	weibl.	28	N	$4,1 \times 10^9$
11	B.S.	weibl.	25	N	$4,9 \times 10^9$
12	J.B.	weibl.	29	N	$4,0 \times 10^9$
13	M.S.	männl.	49	N	$5,4 \times 10^9$
14	G.H.	männl.	27	N	$4,5 \times 10^9$

Tab. 2. Name, Geschlecht, Alter und Anzahl der Erythrozyten pro ml Blut der untersuchten Psoriatiker (Ps) und der gesunden Normalpersonen (N).

Geschlecht) stoffwechselgesunde Probanden umfaßte, setzte sich aus Studenten und Personal der Klinik zusammen. Die Entnahme des Blutes geschah morgens unter Standardbedingungen (nüchtern, Ruhelage). Hierbei wurden aus der Armvene jeweils 19 ml Blut entnommen und mit 1 ml Liquemin[®] heparinisiert.

Je 6 ml des heparinisierten Vollblutes wurden für 15 Minuten bei 1500 g zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde entfernt und die sedimentierten Erythrozyten zweimal mit 12 ml physiologischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl, 0,025% EDTA) gewaschen,



Tab. 3. Schema der Bestimmungsmethodik.

wobei die korpuskuläre Fraktion jedesmal durch 15 minütiges Zentrifugieren bei 1500 g abgetrennt wurde. Anschließend wurde das Erythrozytenkonzentrat mit Eiswasser auf ein Endvolumen von 15 ml gebracht und 2 Stunden bei 0 °C hämolysiert.

Zu 3 ml des Hämolysats wurden sodann 0,1 ml 1 M Phosphatpuffer von pH 7,6, 0,02 ml Dioxan mit 8,2 µg 7 α -³H-DHEA (1836000 Ipm ³H) und 0,1 ml 0,032 M NADPH-Lösung hinzugefügt, so daß die Endkonzentration des markierten DHEA's 10⁻⁵ Mol/L betrug. Nach 30 Minuten bei 25 °C oder 37 °C wurde die Inkubation durch Zugabe von 5 Vol Aceton unterbrochen und 1 Stunde bei 37 °C unter leichtem Schütteln zur besseren Ausfällung der Proteine bebrütet. Über Schwarzbandfilter wurde das ausgefällte Eiweiß entfernt. Hierbei wurde mehrmals mit Aceton nachgespült, um eine bessere quantitative Extraktion der Steroide aus der Proteinfraction des Hämolysats zu erreichen. Das Filtrat wurde dann im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Der Rückstand wurde in wenig Chloroform-Methanol (1:1; v/v) gelöst und strichförmig auf eine 0,3 mm dicke Dünnschicht aus Kieselgel G überführt. Zur besseren Identifizierung der chromatographierten

Steroide wurden an beiden Rändern der Platte Standards von DHEA und ADIOL aufgetragen. Die Entwicklung des Chromatogramms geschah in dem Fließmittel Chloroform-Aethanol (19:1; v/v), hierbei betragen die R_F -Werte für DHEA 0,6 und für ADIOL 0,4. Die den Standards entsprechenden Zonen der 17-Oxo-C₁₉-steroide und 17-Hydroxy-C₁₉-steroide wurden mit Methylenchlorid-Methanol (9:1; v/v) aus dem Kieselgel quantitativ eluiert und zur vollkommenen Trockne gebracht (95).

Die Oxosteroide wurden nun in 2,4-Dinitrophenylhydrazon überführt (122, 123, 125, 126), indem der Rückstand mit 0,2 ml 0,2% 2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNPH) in Äthylacetat aufgenommen und nach kräftigem Umschütteln eingedampft wurde. Danach versetzte man die Proben mit 2 ml 0,03% Trichloressigsäure in absolutem Benzol, inkubierte 30 Minuten bei 37 °C und dampfte erneut zur Trockne ein.

Für die Acetylierung der Hydroxysteroide gab man zu dem entsprechenden Rückstand je 0,5 ml Pyridin und Essigsäureanhydrid und bebrütete 1 Stunde bei 70 °C. Nach dem Abkühlen gab man 5 ml Aqua dest. hinzu und extrahierte mehrmals mit insgesamt 20 ml Hexan. Der

Extrakt wurde dann mit 5 ml 8%iger Natriumbicarbonatlösung und anschließend mit Aqua dest. neutral gewaschen und eingedampft.

Nach der Umwandlung der 17-Oxosteroide in DNPH's und der 17-Hydroxysteroiden in Acetate (97) wurden die Derivate dieser beiden Fraktionen in verschiedenen chromatographischen Systemen gereinigt (124). Für die DNPH's der Oxosteroide erschien das System Cyclohexan-Butylacetat-Butanol(2) (50:45:5; v/v) auf Aluminiumoxyd und Chloroform-Dioxan (94:6; v/v) auf Kieselgel G geeignet. Für die Acetate der Hydroxysteroiden benutzte man das System Cyclohexan-Äthylacetat (7:3; v/v) und Benzol-Diisopropyläther (9:1; v/v) jeweils auf Kieselgel G. Der endgültigen Charakterisierung einzelner Fraktionen oder einzelner Verbindungen diente die zusätzliche Reinigung der Derivate durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel G in Chloroform-Äthanol (19:1; v/v) für die Oxosteroide bzw. Hexan-Äthylacetat (1:1; v/v) für die Hydroxysteroiden. Vor den einzelnen chromatographischen Schritten wurde der jeweilige Rückstand in wenig Chloroform aufgenommen und strichförmig auf die Kieselgel G- bzw. Aluminiumoxyd-Platten aufgetragen, daneben eine sichtbare Menge

entsprechenden Standards. Nach der Entwicklung des Chromatogramms wurden die den Standards entsprechenden Zonen ausgiebig mit Methylenchlorid-Methanol (9:1; v/v) eluiert (81) und zur vollkommenen Trockne gebracht. Die spezifische ^3H -Aktivität der Derivate vor und nach diesen Reinigungsschritten wurde aus den Impulsraten, die man im Packard Tricarb Spectrometer 331 erhielt, und aus ihrer Masse bestimmt, die man durch Densitometrie der DNPH's im SCHÖFFEL Spectrodensitometer SD 3000 (104) bzw. durch Photometrie der Acetate mittels der OERTEL-EIK-NES Reaktion erhielt (94).

Nach der endgültigen Identifizierung der einzelnen Steroide wurde die Messung ihres ^3H -Gehaltes unter Verwendung von 0,4% Omnifluor[⊗] in Toluol-Methanol (200:1; v/v) im Packard Tricarb Spectrometer vorgenommen. Diese Meßwerte wurden dann einheitlich auf eine Menge von 10^9 Erythrozyten umgerechnet.

⊗ Omnifluor und 7- ^3H -DHEA stammen von der Firma New England Nuclear Chemicals GmbH, Dreieichenhain. Alle übrigen Chemikalien wurden von der Firma Merck AG, Darmstadt, bezogen.

IV. STATISTISCHE VERFAHREN

Mittelwert und Standardabweichung wurden aus den erhaltenen Meßwerten in üblicher Weise (15, 74) berechnet. Der Mittelwert $\bar{x}$ ergibt sich aus n Einzelwerten als arithmetisches Mittel nach der Formel:

$$\text{Mittelwert} = \frac{\text{Summe der Einzelwerte}}{\text{Anzahl der Einzelwerte}}$$

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Die Standardabweichung s, die die Streubreite der Verteilung kennzeichnet, wurde folgendermaßen bestimmt:

$$\text{Standardabweichung} = \sqrt{\frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate}}{\text{Anzahl der Freiheitsgrade}}}$$

$$s = \sqrt{\frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Zur Prüfung auf Unterschiede wurde der WILCOXON-Test für unverbundene Stichproben herangezogen. Hierbei werden die Meßwerte unabhängig ihrer Gruppenzugehörigkeit der Größe nach geordnet und jedem Meßwert seine Rangzahl zugeteilt. Anschließend wurde für jede Gruppe die Summe der Rangzahlen gebildet und mit den kritischen Werten in den GEIGY-Tabellen (28) verglichen.

Erreicht oder übersteigt der berechnete Prüfwert den für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % tabellierten Grenzwert, so gilt der Unterschied als "statistisch signifikant" ($p \leq 1 \%$). Ist der Prüfwert kleiner als der für 1 % tabellierte, aber gleich oder größer als der für 5 % tabellierte Grenzwert, so gilt der Unterschied als "statistisch auffällig" ($1 \% < p \leq 5 \%$).

V. ERGEBNISSE

Tab. 4. Einzelwerte der ^3H -Aktivität ($\text{cpm } ^3\text{H}/10^9$ Erys) von C_{19} -Steroiden im Hämolysat von Psoriatikern (Ps) und Normalpersonen (N) nach der Bebrütung bei 25°C und Zuordnung des statistischen Rangwertes.

Fall Nr.	Psoriatiker		Normalpersonen	
	Meßwert	Rang	Meßwert	Rang
1	77.900	1	123.000	10
2	95.000	4	139.000	12
3	108.600	6	157.000	14
4	86.500	3	140.000	13
5	79.600	2	121.000	9
6	111.000	7	130.000	11
7	107.000	5	116.000	8
Summe der Rangwerte		28		77

Tab. 4a. DHEA-Aktivität ($\text{cpm } ^3\text{H}/10^9$ Erys) bei 25°C

Fall Nr.	Psoriatiker		Normalpersonen	
	Meßwert	Rang	Meßwert	Rang
1	23.800	14	17.800	8
2	21.400	10	14.400	3
3	22.800	12	15.200	5
4	17.200	7	12.100	1
5	21.000	9	17.100	6
6	23.700	13	14.600	4
7	22.600	11	12.500	2
Summe der Rangwerte		76		29

Tab. 4b. ADIOL-Aktivität (cpm $^3\text{H}/10^9$ Erys) bei 25 °C

Fall Nr.	Psoriatiker		Normalpersonen	
	Meßwert	Rang	Meßwert	Rang
1	14.000	6	21.400	14
2	10.400	3	17.900	11
3	9.850	2	19.800	13
4	9.480	1	16.400	10
5	11.300	4	14.900	9
6	14.100	7	19.300	12
7	13.700	5	14.800	8
Summe der Rangwerte		28		77

Tab. 4c. ADION-Aktivität (cpm $^3\text{H}/10^9$ Erys) bei 25 °C

Fall Nr.	Psoriatiker		Normalpersonen	
	Meßwert	Rang	Meßwert	Rang
1	5.470	1	13.200	10
2	8.340	5	19.900	14
3	6.180	2	15.100	12
4	7.520	3	15.600	13
5	8.730	6	12.800	8
6	10.800	7	13.100	9
7	8.300	4	13.800	11
Summe der Rangwerte		28		77

Tab. 4d. ANDRO-Aktivität (cpm $^3\text{H}/10^9$ Erys) bei 25 °C

Fall Nr.	Psoriatiker		Normalpersonen	
	Meßwert	Rang	Meßwert	Rang
1	14.600	9	17.300	12
2	10.900	3	18.500	14
3	11.700	4	14.300	8
4	10.400	2	14.800	11
5	11.800	5	17.500	13
6	9.100	1	14.700	10
7	12.900	6	13.600	7
Summe der Rangwerte		30		75

Tab. 4e. ETIO-Aktivität (cpm $^3\text{H}/10^9$ Erys) bei 25 °C

Tab. 5. Einzelwerte der ^3H -Aktivität ($\text{cpm } ^3\text{H}/10^9$ Erys) von C_{19} -Steroiden im Hämolysat von Psoriatikern (Ps) und Normalpersonen (N) nach der Bebrütung bei 37°C und Zuordnung des statistischen Rangwertes.

Fall Nr.	Psoriatiker		Normalpersonen	
	Meßwert	Rang	Meßwert	Rang
1	98.400	2	156.000	12
2	92.600	1	176.000	14
3	105.000	4	161.000	13
4	116.000	6	134.000	9
5	108.000	5	155.000	11
6	128.000	8	126.000	7
7	102.000	3	154.000	10
Summe der Rangwerte		29		76

Tab. 5a. DHEA-Aktivität ($\text{cpm } ^3\text{H}/10^9$ Erys) bei 37°C

Fall Nr.	Psoriatiker		Normalpersonen	
	Meßwert	Rang	Meßwert	Rang
1	14.600	8	13.300	6
2	15.200	11	12.900	3
3	15.000	10	14.300	7
4	18.800	12	13.100	4
5	21.700	14	11.700	1
6	14.800	9	11.900	2
7	19.300	13	13.200	5
Summe der Rangwerte		76		29

Tab. 5b. ADIOL-Aktivität (cpm $^3\text{H}/10^9$ Erys) bei 37 °C

Fall Nr.	Psoriatiker		Normalpersonen	
	Meßwert	Rang	Meßwert	Rang
1	10.200	2	18.400	12
2	9.400	1	21.700	14
3	12.300	4	15.100	9
4	12.600	5	17.300	11
5	10.800	3	15.300	10
6	13.800	6	20.100	13
7	14.200	7	14.300	8
Summe der Rangwerte		28		77

Tab. 5c. ADION-Aktivität (cpm $^3\text{H}/10^9$ Erys) bei 37 °C

Die Einzelwerte von DHEA und seinen Metaboliten nach der Bebrütung des Hämolyats von Psoriatikern und Normalpersonen mit 7α - ^3H -DHEA bei 25 °C sind in den Tabellen 4a bis 4e aufgeführt; hierbei wurden die Metaboliten ADIOL, ADION, ANDRO und ETIO erfaßt. In den Tabellen 5a bis 5c sind die Ergebnisse nach der Bebrütung bei 37 °C zusammengefaßt; hier wurden nur die Metaboliten ADIOL und ADION

Steroid	Unters-Gruppe	Zahl n	Mittelwert $\bar{x}$	Standardabweichung s	Min.-Wert x_1	Max.-Wert x_n	Summe der Rangwerte Σr	Signifikanz
DHEA	Ps	7	95.086	± 13.971	77.900	111.000	28	$p \leq 1\%$
	N	7	131.429	± 12.475	116.000	151.000	77	
ADIOL	Ps	7	21.757	± 2.116	17.200	23.800	76	$p \leq 1\%$
	N	7	14.814	± 2.130	12.100	17.800	29	
ADION	Ps	7	11.833	± 2.046	9.480	14.100	28	$p \leq 1\%$
	N	7	17.786	± 2.536	14.800	21.400	77	
ANDRO	Ps	7	7.906	± 1.754	5.470	10.800	28	$p \leq 1\%$
	N	7	14.786	± 2.490	12.800	19.900	77	
ETIO	Ps	7	11.631	± 1.774	9.100	14.600	30	$p \leq 1\%$
	N	7	15.814	± 1.903	13.600	18.500	75	

Tab. 6. Statistische Meßzahlen (Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert) der ^3H -Aktivität (cpm $^3\text{H}/10^9$ Erys) von Steroiden im Hämolyat von Psoriatikern (Ps) und Normalpersonen (N) nach der Bebrütung bei 25 °C und ihre statistische Beurteilung (Summe der Rangwerte und Signifikanz).

Steroid	Unters-Gruppe	Zahl n	Mittelwert $\bar{x}$	Standardabweichung s	Min.-Wert x_1	Max.-Wert x_n	Summe der Rangwerte Σr	Signifikanz
DHEA	Ps	7	107.143	± 11.784	92.600	128.000	29	$p \leq 1\%$
	N	7	151.714	± 16.760	126.000	176.000	76	
ADIOL	Ps	7	16.914	± 2.009	14.600	21.700	76	$p \leq 1\%$
	N	7	12.914	± 1.731	11.700	14.300	29	
ADION	Ps	7	11.900	± 1.805	9.400	14.200	28	$p \leq 1\%$
	N	7	17.457	± 2.771	14.300	21.700	77	

Tab. 7. Statistische Meßzahlen (Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert) der ^3H -Aktivität ($\text{cpm } ^3\text{H}/10^9 \text{ Erys}$) von Steroiden im Hämolyolat von Psoriatikern (Ps) und Normalpersonen (N) nach der Bebrütung bei 37°C und ihre statistische Beurteilung (Summe der Rangwerte und Signifikanz).

bestimmt. Auch geht aus den Tabellen 4 und 5 die Zuordnung des statistischen Rangwertes und seine Auswertung hervor, die nochmals in den Tabellen 6 und 7 zusammengefaßt ist. Tabelle 8 endlich zeigt die Unterschiede zwischen der Bebrütung bei 25°C und 37°C , sowie ihre statistische Auswertung.

Wie aus der Tabelle 6 hervorgeht, ist die Reduktion des 7α - ^3H -DHEA zu ADIOL nach der Bebrütung bei 25°C in den hämolysierten Erys der Psoriatiker gegen=

über den entsprechenden Werten der Normalpersonen deutlich erhöht. Die Zunahme des ADIOL beträgt fast 40 % und ist "statistisch signifikant" ($p \leq 1 \%$). Andererseits zeigt sich eine ebenfalls "statistisch signifikante" Abnahme der 17-Oxosteroide ADION, ANDRO, ETIO und DHEA, wobei der DHEA-Gehalt der Psoriatiker um etwa 38 % gegenüber den Normalpersonen vermindert ist.

Steroid	Unters-Gruppe	Temp. in °C	Min.-Wert	Max.-Wert	Summe der Rangwerte	Signifikanz
DHEA	Ps	25	77 900	111 000	43	$p > 5 \%$
		37	92 600	128 000	62	
	N	25	116 000	157 000	37	$p > 5 \%$
		37	126 000	176 000	68	
ADIOL	Ps	25	17 200	26 800	67	$p > 5 \%$
		37	14 600	21 700	38	
	N	25	12 100	17 800	66	$p > 5 \%$
		37	11 700	15 300	39	
ADION	Ps	25	9 480	14 100	52	$p > 5 \%$
		37	9 400	14 200	53	
	N	25	14 800	19 800	53	$p > 5 \%$
		37	14 300	21 700	52	

Tab. 8. Statistische Meßzahlen (Minimal- und Maximalwerte) der ^3H -Aktivität ($\text{cpm } ^3\text{H}/10^9 \text{ Erys}$) von Steroiden im Hämolysat von Psoriatikern (Ps) und Normalpersonen (N) und statistische Beurteilung (Summe der Rangwerte und Signifikanz) beim Vergleich der Bebrütung bei 25°C mit der bei 37°C .

Die nach Inkubation bei 37 °C erhaltenen Ergebnisse entsprechen weitgehend denen bei 25 °C. Auch hier zeigt sich die "statistisch signifikante" Zunahme von ADIOL im Hämolysat der Psoriatiker und die Abnahme der 17-Oxosteroide (Tab. 7).

Die Anwendung des WILCOXON-Tests für den Vergleich zwischen der Inkubation bei 25 °C mit der bei 37 °C erbrachte keine statistischen Unterschiede der Ergebnisse ($p > 5 \%$), so daß sich eine entsprechende weitere Darstellung erübrigt (Tab. 8).

VI. DISKUSSION

Die hier dargelegten Ergebnisse bestätigen zunächst die Befunde anderer Autoren (12, 18, 45, 46, 96), nach denen beim Psoriatiker ein verstärkter reduktiver Stoffwechsel des DHEA vorliegt, der vor allem zu einer vermehrten Bildung von 17 β -Hydroxy-C₁₉-Steroiden, wie ADIOL, ANDIOL, ATRIOL, sowie Ätiocholanolon führt. Aus

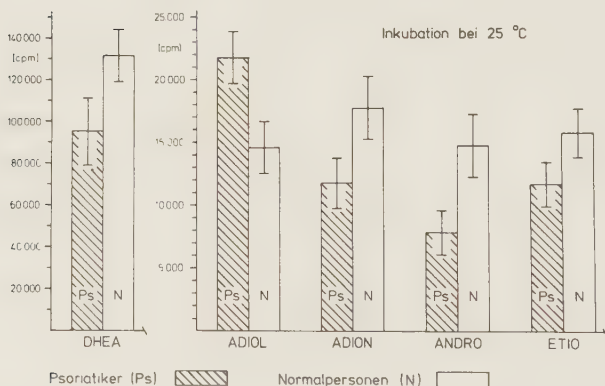


Abb. 9. Graphische Darstellung der Mittelwerte mit den Standardabweichungen der Einzelwerte der ^3H -Aktivität ($\text{cpm } ^3\text{H}/10^9 \text{ Erys}$) von Steroiden im Hämolyolat von Psoriatikern (Ps) und Normalpersonen (N) nach der Bebrütung mit $7\alpha\text{-}^3\text{H}\text{-DHEA}$ bei 25 °C.

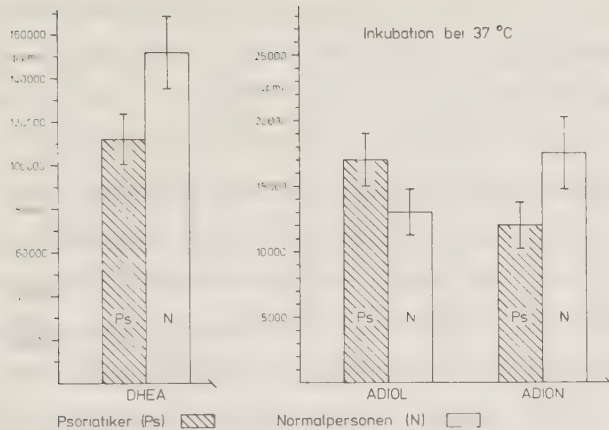


Abb. 10. Graphische Darstellung der Mittelwerte mit den Standardabweichungen der Einzelwerte der ^3H -Aktivität (cpm $^3\text{H}/10^9$ Erys) von Steroiden im Hämolsat von Psoriatikern (Ps) und Normalpersonen (N) nach der Bebrütung mit ^3H -DHEA bei 37 °C.

den Tabellen 6 und 7 und den Abbildungen 9 und 10 geht deutlich hervor, daß die Reduktion des Tritium-markierten, freien DHEA's zu ADIOL durch hämolysierte Erythrozyten von Psoriatikern die Reduktion deutlich übersteigt, die man in den Erys normaler Kontrollpersonen feststellt. Wie bereits zuvor erwähnt geht der offensichtliche Mangel an DHEA oder seinem endogenen Sulfokonjugat, d.h. DHEA-sulfatid (93, 97) auf einen verstärkten Stoff=

wechsel zurück, der hauptsächlich zu solchen 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₁₉-steroiden führt, wie ADIOL, 16-OH-DHEA und ATRIOL.

Es scheint zweifelhaft, daß die geringfügigen Konzentrationsunterschiede der Steroide zwischen der Bebrütung der Proben bei 25 °C und 37 °C (Tab. 8, Abb. 9 und 10) wirklich verschiedene Temperaturoptima der einzelnen Enzyme kennzeichnen und nicht nur experimentelle Schwankungen angeben. Da andere potentielle Metaboliten, wie 5α - und 5β -Androstan-3,17-dion oder 5α - und 5β -Androstan- 3α ,17 β -diol nicht in die Analyse einbezogen waren, kann eine Wiederauffindungsrate zugefügter ^3H -Aktivität zwischen 50 % und 70 % als zufriedenstellend betrachtet werden. Experimentelle Verluste, wie sie notwendigerweise bei einer wiederholten Dünnschichtchromatographie auftreten, dürften sich auf 15 % bis 20 % der restlichen ^3H -Aktivität belaufen. Auf der anderen Seite erwiesen sich die benutzten Verfahren als vollkommen ausreichend für die Isolierung und Charakterisierung der bestimmten Verbindungen, da die spezifische ^3H -Aktivität sich um weniger als 5 % während zusätzlicher chromatographischer Reinigungsschritte änderte.

Wie bereits einleitend erwähnt, war es bisher unklar, ob die beim Psoriatiker gesteigerte Reduktion von DHEA zu ADIOL wirklich auf einer höheren Aktivität der 17β -Hydroxysteroid-oxidoreduktase durch eine quantitativ oder qualitativ veränderte Synthese dieses Enzyms beruht oder ob sie auf einer durch das vermehrte Angebot an NADPH aufgrund der erhöhten G-6-PDH-Aktivität bedingten Cosubstrat-Aktivierung dieses Enzyms basiert. In den vorliegenden Untersuchungen erfolgte daher die Inkubation des Hämolysats sowohl der Psoriatiker als auch der Normalpersonen unter gleichen Bedingungen, nämlich in Gegenwart eines Überschusses an NADPH, während Glucose-6-phosphat und NADP (Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat) im Inkubationsgemisch fehlten. Somit konnte die beim Psoriatiker normalerweise über den gesteigerten PPC erfolgende verstärkte Bildung von NADPH die Reduktion des DHEA zum ADIOL praktisch nicht beeinflussen und ein Beitrag der G-6-PDH zum Stoffwechsel des Substrats nur unwesentlich gewesen sein. Aus diesem Grunde kann die Vermehrung von ADIOL in den Erythrozyten der Psoriatiker ohne weiteres einer verstärkten Aktivität der 17β -Hydroxysteroid-oxidoreduktase zugeschrieben werden.

Hierbei muß allerdings vorläufig noch offen bleiben, ob diese Enzymaktivitätssteigerung auf einer vermehrten Synthese des Enzymproteins und/oder auf der überwiegenden Bildung eines aktiveren Isoenzyms beruht (44, 48, 86).

Auf der anderen Seite erwies sich die Bildung von ADION aus DHEA in den hämolysierten Erythrozyten der Psoriatiker wesentlich verringert im Vergleich zu der Ausbeute dieses Steroids in den Kontrollexperimenten. Obwohl es allgemein feststeht, daß NAD (Nicotinamid-adenin-dinucleotid) das bevorzugte Coenzym für die Oxydation der 3β -Hydroxygruppe darstellt, so kann auch in einem gewissen Umfange NADP als Coenzym dienen (19). Eine verminderte Umwandlung von DHEA zu ADION charakterisiert nicht notwendigerweise eine geringere Aktivität der 3β -Hydroxysteroid-dehydrogenase in den Erythrozyten, sondern könnte ohne weiteres mit unzureichenden Konzentrationen von NAD oder NADP zusammenhängen. Angesichts der Tatsache, daß bei den hier vorliegenden Untersuchungen Testosteron als entsprechendes Gegenstück im Gleichgewicht von 17-Oxo- und 17 β -Hydroxysteroiden nicht bestimmt wurde, und daß eine steroidabhängige Übertragung

von H zwischen NADPH und NAD nicht auszuschließen ist, lassen die hier beschriebenen experimentellen Einzelheiten keine Schlüsse zu, was die Oxydation von DHEA betrifft.

Neben ADION erwiesen sich auch ANDRO und ETIO wesentlich verringert in den Inkubaten mit den hämolysierten Erythrozyten der Psoriatiker. Solche Befunde sind keineswegs überraschend, da die genannten 17-Oxosteroide direkt aus ADION durch Reduktion der 4,5-Doppelbindung entstehen, wobei zunächst Androstandion und Ätiocholandion gebildet werden, die dann einer weiteren Reduktion der 3-Oxogruppe unterliegen. Die Enzymsysteme, die diese verschiedenen Stoffwechselwege kontrollieren, d.h. die Δ^5 -Steroid-5 α - oder Δ^5 -Steroid-5 β -reduktase und die 3 α -Hydroxysteroid-oxidoreduktase, benötigen hauptsächlich NADPH und in einem gewissen Umfange auch NADH als Coenzym (19). Angesichts der komplizierten Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Enzymen, den notwendigen Coenzymen und den einzelnen Steroiden, die nicht nur als Substrate beteiligt sind, sondern auch bei der Regulation verschiedener Enzymsysteme innerhalb des Steroidstoffwechsels mitwirken,

erscheint allerdings eine hinreichende Erklärung für die beobachteten Unterschiede in der Umwandlungsrate von DHEA in ANDRO und ETIO zur Zeit noch nicht möglich.

Als Folge des verstärkten Stoffwechsels von DHEA, wie es sich aus den niedrigeren Spiegel des nicht reagierten Substrates in den Erys der Psoriatiker ergibt, ist die allosterische Hemmung der intrazellulären G-6-PDH beträchtlich verringert, denn nur DHEA, nicht aber die 17 β -C₁₉-Hydroxysteroidoide stellen einen spezifischen Inhibitor der G-6-PDH dar (60). Höhere Aktivitäten ihrerseits im PPC rufen nun einen beträchtlichen Anstieg der NADPH-Konzentration hervor und beeinflussen so einmal die zuvor genannten Reaktionen im Stoffwechsel des DHEA, zum anderen kommt es zu einer Beschleunigung zahlreicher Folgereaktionen, vor allem im Bereich der Nucleinsäuresynthese, was klinisch symptomatologisch in der polytop zu beobachtenden Proliferationstendenz beim Psoriatiker seinen Ausdruck findet (42, 54, 60). Die Aktivierung der 17 β -Hydroxysteroid-oxidoreduktase kann daher als wichtiger Defekt im Stoffwechsel von DHEA und DHEA-sulfatid angesehen werden.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, wurde bereits 1873 eine Erbllichkeit der Psoriasis angenommen (113), die später als Erbllichkeit der Disposition zu dieser Krankheit gedeutet wurde (78). Trotz zahlreicher Untersuchungen über die familiäre Häufigkeit der Psoriasis ist bisher der Erbgang letztlich nicht geklärt. Dies wird dadurch verständlich, daß sie nicht eine Erbkrankheit im engeren Sinne ist, sondern eine erbliche Dispositionskrankheit; d.h. bei diesen Dispositionskrankheiten erscheint das Autophän als klinisch normal, müßte also im Sinne von HAGEDORN genetisch als Allophän bezeichnet werden (110). Aus der nachfolgenden Tabelle 9 wird ersichtlich, auf welcher Stufe der Phänogenese bei erblichen Dispositionskrankheiten aus biochemischer Sicht Veränderungen zu erwarten sind (51). Die in-vivo und in-vitro verminderte Penetrationsrate für DHEA durch die Erythrozytenmembran (46, 87, 96) ist vermutlich genetisch fixiert. Dabei bleibt offen, ob es sich um eine Veränderung der Membranstruktur oder um das Fehlen bzw. verminderte Vorliegen eines Transport- oder Rezeptorproteins handelt. Das entspräche damit der Stufe IV der Phänogenese bei erblichen Dispositionskrankheiten.

Die beim Psoriatiker erhöhte Aktivität der 17 β -Hydroxysteroid-oxidoreduktase verlangt ursächlich einen Enzymmangel und/oder ein pathologisches Strukturprotein. Sie würde damit der Stufe III entsprechen und wäre dann vermutlich die genetisch fixierte Ursache für den anomalen Stoffwechsel des DHEA, entsprechend der Stufe IV, das vermehrt zu ADIOL und 5 α - und 5 β -Androstan-3 α , 17 β -diol metabolisiert wird. Hiermit wäre ein Schritt zur Erhellung der Phänogenese der psori-

Phäno- genetische Stufen	Normal	Erbkrankheiten	Erbliche Dispositionskrankheiten
I	Normale DNS-Kadenz	Veränderte DNS-Kadenz	Veränderte DNS-Kadenz
↓			
II	Normale Polypeptidkette	Anomale Polypeptidkette	Anomale Polypeptidkette
↓			
III	Enzyme und Strukturproteine	Enzymmangel und/oder pathologisches Strukturprotein	Enzymmangel und/oder pathologisches Strukturprotein
↓			
IV	Normaler Stoffwechsel und normale Struktur	Anomaler Stoffwechsel und/oder anomale Struktur	Anomaler Stoffwechsel und/oder anomale Struktur
↓			
V	Normaler Phänotyp	Pathologisches Autophän	Klinisch normales Autophän
↓			
VI	-	Fak. pathologisches Allophän	Fak. pathologisches Allophän

Tab. 9. Phänogenese bei Normalen, Erbkrankheiten und erblichen Dispositionskrankheiten. (Aus SCHNYDER, 110).

atischen Reaktion im Einklang mit der erbbedingten Anlage gegeben. Dem widersprechen auch nicht die Unterschiede im Manifestationsalter bei weiblichen und männlichen Psoriatikern, bei denen der hormonelle Einfluß der Determination besonders deutlich ist (4, 40), da der normale Stoffwechsel des Dehydroepiandrosterons im Zuge hormoneller Umstellungsphasen im Sinne endogener Provokation leicht entgleisen kann (58).

Die Aktivitätssteigerung der 17 β -Hydroxysteroid-oxidoreduktase muß, da eine Cosubstrataktivierung durch NADPH ausgeschlossen werden konnte, auf einer qualitativen und/oder quantitativen Veränderung des Enzyms beruhen und damit, wie bereits ausgeführt, erbbedingt sein. Ob dieser Defekt im Erythrozytenstoffwechsel tatsächlich auf einer Zunahme des Enzymproteins beruht und/oder auf dem Vorherrschen eines aktiveren Isoenzym, bleibt weiterhin offen. Durch neuere Untersuchungen wird diese Auffassung einer genetischen Verankerung dieser beiden biochemisch nachweisbaren Basisstörungen unterstützt (53). Sie geben erste Hinweise darauf, daß letztere in Familien von Psoriatikern bei bisher noch erscheinungsfrei geblieben

benen Mitgliedern (sogenannte latente Psoriatiker) auftreten können. Jedenfalls könnte einer der vielfältigen genetischen Faktoren, die für die Disposition der Psoriasis verantwortlich sind (36, 41, 78), die 17 β -Hydroxysteroid-oxidoreduktase betreffen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Biochemische Veränderungen bei der Psoriasis vulgaris zeigen sich unter anderem auch im Steroidstoffwechsel. Hierbei ergibt sich eine Verminderung der intra- und extrazellulären Konzentration an DHEA, die über eine Steigerung der G-6-PDH-Aktivität zu einem vermehrten Angebot an NADPH führt. Ursache dieses Mangels ist sowohl eine verminderte Penetration des Steroids durch die Zellmembran, als auch eine verstärkte intrazelluläre Reduktion von DHEA zu ADIOL aufgrund erhöhter Aktivität der 17 β -Hydroxysteroid-oxidoreduktase. Für diese Aktivitätssteigerung lassen sich zwei unterschiedliche Möglichkeiten diskutieren. Einmal könnte sie auf einer quantitativ und/oder qualitativ veränderten Enzymsynthese beruhen, zum anderen besteht die Möglichkeit, daß die beim Psoriatiker vermehrte Bildung von NADPH zu einer Cosubstrataktivierung des Enzyms führt.

Zur Klärung dieser Frage wurden die Hämolysate von 7 Psoriatikern und 7 Kontrollpersonen mit 7 α -³H-DHEA in Gegenwart eines Überschusses an NADPH bei 25 °C oder 37 °C inkubiert. Die daran

anschließende Bestimmung Tritium-markierter C_{19} -Steroide mittels bewährter Methoden ergab bei den Psoriatikern im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen eine "statistisch signifikante" Erhöhung der ADIOL-Bildung und eine ebenfalls "statistisch signifikant" verminderte Konzentration der 17-Oxosteroide DHEA, ADION, ANDRO und ETIO. Diese Ergebnisse weisen auf eine NADPH-unabhängige Steigerung der 17 β -Hydroxysteroid-oxidoreduktase in Erys von Psoriatikern hin, die auf Zunahme des Enzymproteins und/oder auf das Vorherrschen eines aktiveren Isoenzyms beruht.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALIBERT, J.L.:
Précis theoretique et pratique sur les maladies
de la peau.
Ed 2. Paris: Caille et Ravier 1822
2. ALMEYDA, J., D. BARNARDO, H. BAKER, G.M. LEVENE
and J.W. LANDELLS:
Structural and functional abnormalities of the
liver in psoriasis before and during metho=
trexate therapy.
Brit. J. Dermat. 87, 623-631 (1972)
3. ASCHNER, B., H.O. CURTH and P. CROSS:
Genetic aspects of psoriasis.
Acta Genet. 7, 197-204 (1957)
4. BAITSCH, H.:
In: Psoriasis, Internationale Klausurtagung in
Titisee am 24. und 25. Oktober 1969.
Med. Welt 21, (N.F.) 451-466 (1970)
5. BAULIEU, E.E.:
Three sulfats esters of 17-ketosteroids in the
plasma of normal subjects and after admini=
stration of ACTH.
J. clin. Endocr. Metab. (Springfield) 20, 900-
903 (1960)
6. BEACONSFIELD, P. and J. GINSBURG:
Encymes and malignancy.
Lancet 1, 324 (1965)

7. BENES, P. and G.W. OERTEL:
Inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase by steroids. III. Effects of dehydroepiandrosterone, its conjugates or derivatives upon the activity of human placental glucose-6-phosphate dehydrogenase.
J. Steroid Biochem. 2, 289-292 (1971)
8. BERGE, G., A. LUNDQUIST, H. ROSSMANN and M. AKERMANN:
Liver biopsy in psoriasis.
Brit. J. Dermat. 82, 250-253 (1970)
9. BORK, K. und H. HOLZMANN:
Psoriasis arthropathica und Amyloidose.
Arch. Derm. Forsch. 242, 191-201 (1972)
10. BRAUN-FALCO, O.:
Zur Morphogenese der psoriatischen Hautreaktion. Eine morphologisch-histochemische Studie.
Arch. klin. exp. Derm. 216, 130-154 (1963)
11. BRAUN-FALCO, O. und K. SALFELD:
Über den Gehalt wäßriger Extrakte von Callus- und Psoriasisschuppen an freien Purinen und freiem Phosphat.
Arch. klin. exp. Derm. 208, 395-401 (1959)
12. BREGENZER, M., B. MORSCHES, H. HOLZMANN und G.W. OERTEL:
Steroide und Haut. VII. Ausscheidung von C₁₉- und C₁₈-Steroiden in Stuhl und Harn bei Psoriasis vulgaris nach Gabe von (7 α -³H)3 β -Hydroxy-

5-androsten-17-on-(³⁵S)sulfat.

Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 352, 549-554 (1971)

13. BROWNSTEIN, M.H.:
Psoriasis and diabetes mellitus.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 93, 654-655 (1966)
14. BRUNISH, R. and B. SØRENSEN:
Urinary excretion of acid mucopolysaccharides
and hydroxyproline in psoriasis.
Dermatologica (Basel) 130, 165-172 (1965)
15. CAVALLI-SFORZA, L. und R.J. LORENZ:
Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer
Statistik.
2. Aufl., Stuttgart: 1969
16. COHN, G.L., P.K. BONDY and C. CASTIGLIONE:
Studies on pyrogenic steroids. I. Separation,
identification, and measurement of unconjugated
dehydroepiandrosterone, etiocholanolone, and
androsterone in human plasma.
J. clin. invest. 40, 400-407 (1961)
17. COON, W.M., V.R. WHEATLEY, F. HERRMANN and L.
MANDOL:
Free fatty acids of the skin surface and barrier
zone in normal and abnormal keratinization.
J. invest. Derm. 41, 259-264 (1963)
18. DENNEBAUM, R., G. HOFFMANN, G.W. OERTEL, B.
MORSCHES and H. HOLZMANN:

Steroids and skin. XI. C₁₉-steroids in skin
eluates from psoriatics.

Horm. Metab. Res. 4, 383-385 (1972)

19. DORFMANN, R.J. and F. UNGAR:
Metabolism of steroid hormones.
Academic Press, New York: 1965
20. EISEN, A.Z. and S. WEISSMANN:
Pseudouridine (5-ribosyl-uracil) excretion in
psoriasis.
J. invest. Derm. 39, 35-37 (1962)
21. FARBER, E.M. and J. PETERSON:
Variations in the natural history of psoriasis.
Calif. Med. 95, 6-11 (1961)
22. FLEISCHMAJER, R., A. BURGOYNE and T. PIAMPHONG=
SANT:
Dermal glycosaminoglycans in psoriasis.
J. invest. Derm. 54, 316-318 (1970)
23. FLESCH, P. and E.C.J. ESODA:
Pentoses in horny layers. A simple color test
for the diagnosis of psoriasis.
J. invest. Derm. 32, 437-444 (1959)
24. FLESCH, P. and E.C.J. ESODA:
Chemical changes in psoriatic scales.
Ann. Acad. Sci. (New York) 73, 989-995 (1958)
25. FLESCH, P., C. HODGSON and E.C.J. ESODA:
Watersoluble organic components of psoriatic

scales.

Arch. Derm. Syph. (Chic.) 85, 476-484 (1962)

26. FRIES, N., P. KNAPSTEIN, F. WENDLBERGER und G.W. OERTEL:
Entero-hepatischer Kreislauf von C₁₉-Steroiden.
V. Resorption und Rekonjugation von 7 α -³H-DHEA-³⁵S-sulfat im Dünndarm des Menschen in vivo.
Acta endocr. (K'hvn) 56, 705-712 (1967)
27. GEBHARDT, R. und H. HOLZMANN:
Sekundäre Gicht bei Hautkrankheiten.
Arch. klin. exp. Derm. 230, 146-152 (1967)
28. GEIGY-Tabellen:
Dokumenta GEIGY, wissenschaftliche Tabellen.
7. Aufl., 9-198. Basel: 1969
29. GERSTEIN, W.:
The phospholipids of normal and psoriatic skin.
J. invest. Derm. 40, 105-109 (1963)
30. GLASNAPP VON, I. und G. LEONHARDI:
Über den Cholesterinstoffwechsel in der gesunden und der psoriatisch veränderten Haut.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 196, 148-154 (1953)
31. GRAYSON, L.D. and H.M. SHAIR:
Psoriatic family tree.
Arch. Derm. (Chic.) 79, 661-664 (1959)
32. GRIGNANI, F., M.F. MARTELLI, M. TONATO and A.F. FINZI:

- Folate-dependent enzymes in human epidermis.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 69, 577-585 (1967)
33. GRÜNEBERG, T.:
Erythemato-squamöse Dermatosen. I. Psoriasis vulgaris. In: Dermatologie und Venerologie hrsg. von H.A. GOTTRON und W. SCHÖNFELD.
Bd. II/1, 472-493. Stuttgart: 1958
34. GRÜNEBERG, T. und J. SZAKALL:
Über das Verhalten der Pentosen und polarographisch reduzierbarer Substanzen in der verhornten Epidermis bei normaler und pathologischer Verhornung (Psoriasis vulgaris).
Arch. klin. exp. Derm. 208, 402-409 (1959)
35. HAHN, K., EISSNER D., H. HOLZMANN, N. HOEDE und R. HÜLSE:
Der Wert der Szintigraphie für die Früherfassung von Gelenkbeteiligungen bei der Psoriasis-Krankheit.
Vortrag gehalten auf dem 11. Internationalen Symposium "Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung" vom 8.1. bis 11.1.1974 in Bad Gastein
36. HEBRA VON, F.:
Cit. KAPOSI, M.: Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten.
Wien: 1880
37. HERDENSTAMM, C.G.:
On the in vitro metabolism of labelled glucose in normal and psoriatic skin slices.
Acta dermat.-venereol. (Stockh.) 42, Suppl.47 (1962)

38. HERRMANN, F., R.K. SCHER, W.M. COON and C. MANDOL:
The acid number of the lipids on the infect and the stripped skin surface in psoriatics.
J. invest. Derm. 35, 47-56 (1960)
39. HODGSON, C.:
Nucleic acids and their decomposition products in normal and pathological horny layer.
J. invest Derm. 39, 69-78 (1962)
40. HOEDE, K.:
Zur Frage der Erbllichkeit der Psoriasis.
Hautarzt 8, 433-438 (1957)
41. HOEDE, K.:
Umwelt und Erbllichkeit bei der Entstehung der Schuppenflechte.
Würzb. Abh. Med. 27, 211-274 (1931)
42. HOEDE, N., B. MORSCHES und H. HOLZMANN:
Psoriasis - eine Allgemeinerkrankung.
Internist 15, 186-191 (1974)
43. HOFFMANN, G., D. BADENS, A. KREUZER und G.W. OERTEL:
Hemmung der Glucose-6-phosphat-dehydrogenase durch Steroide. VII. Einfluß der placentaren G-6-PDH-Aktivität auf die Bildung von Oestrogenen aus 7α - 3 H-DHEA, 7α - 3 H-DHEA-Sulfat oder 7α - 3 H-DHEA-Sulfatid.
Endokrinologie 61, 124-131 (1973)

44. HOFFMANN, G., G. HOFFMANN-TREFZ, B. MORSCHES
H. HOLZMANN und G.W. OERTEL:
Metabolism of DHEA in erythrocytes of psoriatics.
Acta endocr. (K'hvn) Suppl. 184, 158 (1974)
45. HOFFMANN, G., P. MENZEL, G.W. OERTEL, B. MOR=
SCHES und H. HOLZMANN:
Steroide und Haut. X. Stoffwechsel von 7α - 3 H-
DHEA-Sulfat bei Psoriasis vulgaris vor und
nach Gabe von DHEA-Sulfat.
Steroidologia 2, 237-243 (1971)
46. HOFFMANN, G., B. MORSCHES, U. DÖHLER, H. HOLZ=
MANN und G.W. OERTEL:
Steroide und Haut. VIII. In vitro Versuche mit
 7α - 3 H-DHEA und seinen Sulfokonjugaten an in=
takten Erythrozyten bei Psoriasis vulgaris.
Arch. dermat. Forsch. 243, 18-30 (1972)
47. HOFFMANN, G., F. WENZEL, G.W. OERTEL, B. MOR=
SCHES und H. HOLZMANN:
Der Stoffwechsel von Dehydroepiandrosteron-
lauryl-sulfat bei Psoriasis.
Steroids Lipids Res. 3, 229-235 (1972)
48. HOFFMANN-TREFZ, G., G. HOFFMANN, B. MORSCHES,
H. HOLZMANN und G.W. OERTEL:
Steroids and skin. XII. Metabolism of 7α - 3 H-
DHEA in erythrocytes of normal and psoriatic
subjects.
In Vorbereitung (1974)

49. HOLZMANN, H., R. GEBHARDT und B. MORSCHES:
Zur Verteilung der LDH-Isoenzyme im Serum von
Kranken mit Schuppenflechte.
Klin. Wschr. 46, 334 (1968)
50. HOLZMANN, H. und N. HOEDE:
Betrachtungen und Befunde zur multifaktoriellen
Genese der Psoriasis vulgaris.
Arch. klin. exp. Derm. 236, 15-25 (1969)
51. HOLZMANN, H. und N. HOEDE:
Das Psoriasisproblem in heutiger Sicht.
Hippokrates 43, 73-94 (1972)
52. HOLZMANN, H., N. HOEDE und B. MORSCHES:
Organmanifestationen der Psoriasis-Krankheit.
Med. Welt 24, 523-527 (1973)
53. HOLZMANN, H., G. HOFFMANN, P. SCHWARZ, B. MORSCHES, G.W. OERTEL und J. FRÄNZ:
Familienuntersuchungen über Veränderungen des
DHEA-Stoffwechsels bei Psoriasis.
In Vorbereitung (1974)
54. HOLZMANN, H., R. KRAPP, N. HOEDE und B. MORSCHES:
Exogenic and exogenous provocation of the psoriasis.-A contribution to the KOEBNER phenomenon-.
Arch. Derm. Forsch. 249, 1-12 (1974)
55. HOLZMANN, H. und B. MORSCHES:
Kohlenhydratstoffwechsel bei der Psoriasis vulgaris.
Dtsch. Med. Wschr. 47, 2386-2392 (1970)

56. HOLZMANN, H. und B. MORSCHES:
Zur Aktivität der Phosphoglucose-Isomerase im Serum und der Acetylcholinesterase in Serum und Erythrozyten von Kranken mit florider Psoriasis vulgaris.
Arch. klin. exp. Derm. 229, 441-446 (1967)
57. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, J. BEYER, D. WENZEL, G.W. OERTEL und R. KRAPP:
Hyperinsulinismus und eingeschränkte Glucose=toleranz bei Psoriasis.
Arch. Derm. Forsch. 245, 95-109 (1972)
58. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, R. GEBHARDT, G. HOFFMANN, P. MENZEL und G.W. OERTEL:
Untersuchungen zum DHEA-Gehalt im Plasma von Psoriatikern.
Zschr. Haut-Geschl.Kr. 45, 579-590 (1970)
59. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, R. GEBHARDT und F. LIEDTKE:
Zum "Collagen-like protein"-Gehalt im Serum von Psoriatikern.
Klin. Wschr. 48, 1197-1198 (1970)
60. HOLZMANN, H., B. MORSCHES und N. HOEDE:
Ätiopathogenese der Psoriasiskrankheit.
Med. Welt (N.F.) 24, 429-434 (1973)
61. HOLZMANN, H., B. MORSCHES und E.W. KABEL:
Enzymaktivitätsmuster im Serum von Kranken mit Psoriasis vulgaris. II. Mitteilung.
Arch. klin. exp. Derm. 231, 335-343 (1968)

62. HOLZMANN, H., B. MORSCHES und R. KRAPP:
Über Stoffwechselbeziehungen zwischen Psoriasis vulgaris und sekundärer Gicht.
Klin. Wschr. 48, 1461-1463 (1970)
63. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, R. KRAPP, G.W. OERTEL und P. MENZEL:
Kann die Schuppenflechte als DHEA-Mangel-syndrom aufgefaßt werden?
Zschr. Haut-Geschl.Kr. 46, 785-794 (1971)
64. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, R. KRAPP, G. HOFFMANN und G.W. OERTEL:
Zur Therapie der Psoriasis mit Dehydroepiandrosteron-oenanthat.
Zschr. Haut-Geschl.Kr. 47, 99-110 (1972)
65. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, P. MENZEL und G.W. OERTEL:
Zur Geschlechtsabhängigkeit der G-6-PDH-Aktivität in menschlichen Erythrozyten.
Klin. Wschr. 48, 953-954 (1970)
66. HOLZMANN, H., G. SOLLBERG und I. ELGAMILLI:
Zur Kenntnis der psoriatischen Myopathie.
Arch. klin. exp. Derm. 230, 329-335 (1967)
67. HORNSTEIN, O.:
Zur nosologischen Stellung der Psoriasis arthropathica.
Arch. klin. exp. Derm. 214, 622-651 (1962)

68. HROMEC, A., H. HOLZMANN, R. KRAPP, R. DENK und J. FISCHER:
Größe und Funktion der Milz bei der Schuppenflechte.
Arch. Derm. Forsch. 242, 257-265 (1972)
69. IPPEN, H.:
D-Glucose und verwandte Kohlenhydrate bei Hautkrankheiten. In: D-Glucose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie hrsg. von H. BARTELHEIMER, W. HEYDE und W. THORN.
Stuttgart: 1966
70. KIMBERLING, W. and R.C. DOBSON:
The inheritance of psoriasis.
J. invest. Derm. 60, 538-540 (1973)
71. KIPPING, D.:
Bestimmung der Aktivität der Kreatin-Phosphokinase und der Myokinase im Serum von Psoriasis-kranken.
Zschr. Haut-Geschl.Kr. 44, 37-40 (1969)
72. KNAPSTEIN, P., F. WENDLBERGER und G.W. OERTEL:
C₁₉-Steroid-glucuronide in menschlichem Plasma nach i.v.-Injektion von freiem 7 α -³H-DHEA.
Europ. J. Biochem. 2, 384-389 (1967)
73. KNUST, F.J., D.M. ROBERTS und H. THEMANN:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Dünndarmschleimhaut bei verschiedenen Krankheitsbildern.
Med. Welt (N.F.) 23, 291-297 (1972)

74. KOLLER, S.:
Statistische Auswertungsmethoden. In: Biochem.
Taschenbuch II. hrsg. von H.M. RAUEN. 2. Aufl.
Berlin, Göttingen, Heidelberg: 1964
75. KORTING, G.W.:
Therapie der Hautkrankheiten.
2. Aufl., S. 8-16. Stuttgart, New York: 1970
76. KORTING, G.W.:
Dermatologisches Grundwissen.
1. Aufl., S. 41-47 (1973) Stuttgart
77. KREBS, A.:
Über Psoriasis arthropathica.
Schweiz. med. Wschr. 92, 29-77 (1962)
78. KUZNITZKY, M.:
Ätiologie und Pathogenese der Psoriasis.
Arch. Derm. Syph. 38, 405-460 (1897)
79. LEVI, L., C.A. GIOVANELLI e C. TOMASINI:
La glicoregolazione nella psoriasi. Rapporti
clinico-pathogenetici tra psoriasi e diabete.
G. Ital. Derm. 106, 535-550 (1965)
80. LIGTERINK, J.H.:
The mechanism of cornification in parakerato=
sis particularly in psoriasis.
Dermatologica (Basel) 111, 301-312 (1955)
81. MAGNUS, I.A.:
Observations on the thiol content of abnormal

stratum corneum in psoriasis and other conditions.

Brit. J. Derm. 68, 243-251 (1956)

82. MALINA, L., J. ŠONKÁ und I. GREGOROVÁ:

Die Ausscheidung von DHEA im Urin von Psoriasis-kranken.

Derm. Wschr. 46, 503-508 (1964)

83. MARKS, P.A. and J. BANKS:

Inhibition of mammalian G-6-PDH by steroids.

Proc. nat. acad. Sci. (Wash.) 46, 442-452 (1960)

84. MIER, P.D. and E. URSELMANN:

Urinary acid mucopolysaccharide excretion in skin disease.

Dermatologica (Basel) 141, 34-37 (1970)

85. MOM, A.M., M. POLAK, J.L. FABEIRO and I.B. GARIBALDI:

The psoriatic myopathy.

Dermatologica (Basel) 140, 214-218 (1970)

86. MORSCHES, B., G. HOFFMANN-TREFZ, G. HOFFMANN, G.W. OERTEL und H. HOLZMANN:

Zur Aktivität der 17 β -Hydroxysteroid-oxido-reduktase.

In Vorbereitung (1974)

87. MORSCHES, B., H. HOLZMANN, G. HOFFMANN und G.W. OERTEL:

Neuere Befunde zum Steroidstoffwechsel bei Psoriasis vulgaris.

Arch. Derm. Forsch. 244, 556-558 (1972)

88. MORSCHES, B., H. HOLZMANN, G.W. OERTEL und
M. BREGENZER:
Steroide und Haut. VI. Ausscheidung von C_{19} -
Steroiden im Harn von Psoriasis-kranken.
Arch. Derm. Forsch. 240, 204-211 (1971)
89. NOBL, G.:
Psoriasis. In: Hdb. d. Haut- u. Gschl.Kr.,
hrsg. von J. JADASSOHN.
Bd. VII/1, S. 180-288. Berlin: 1928
90. NOVOTNA, V. und J. RUZICKA:
Die Ausscheidung des DHEA im Harn bei der
Schuppenflechte.
Acta Univers. Palackianae olomucensis Fac.
Med. 38, 97-102 (1965)
91. OERTEL, G.W.:
Dehydroepiandrosteron in biochemischer und
klinischer Sicht.
Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 21, 543-
545 (1971)
92. OERTEL, G.W.:
Über Steroid-Konjugate im Plasma. X. Bio-
synthese eines lipophilen DHEA-Konjugates.
Biochem. Zschr. 339, 125-134 (1963)
93. OERTEL, G.W.:
Über Steroid-Konjugate im Plasma. XVII. Iso-
lierung und Charakterisierung lipophiler Ste-
roidkonjugate aus NNR-Gewebe, Plasma und Liquor.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 343, 276-
281 (1966)

94. OERTEL, G.W. and K.B. EIK-NES:
Determination of Δ^5 - 3β -hydroxysteroids.
Analyt. Chem. 31, 98-100 (1959)
95. OERTEL, G.W. and K. GROOT:
Estimation of pregnandiol and pregnantriol
in urine.
Clin. Chim. Acta (Amst.) 11, 512-518 (1965)
96. OERTEL, G.W., G. HOFFMANN, B. MORSCHES und
H. HOLZMANN:
Steroide und Haut. IX. Zum Stoffwechsel von
 7α - ^3H -DHEA-sulfat bei Psoriasis vulgaris.
Steroidologia 2, 175-184 (1971)
97. OERTEL, G.W., P. KNAPSTEIN und L. TREIBER:
Über Steroid-Konjugate im Plasma. XIX. Direkter
und indirekter Metabolismus von i.v.-verabreich-
tem ^3H - und ^{35}S -markiertem Androstenolon-sulfat.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 345, 221-
235 (1966)
98. OERTEL, G.W., P. MENZEL and D. BAUKE:
Effects of DHEA and its conjugates upon the
activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase.
Clin. Chim. Acta 27, 197-201 (1970)
99. OERTEL, G.W., P. MENZEL, G. HOFFMANN, H. HOLZ-
MANN, B. MORSCHES und R. GEBHARDT:
Steroide und Haut. V. DHEA im Plasma und G-6-
PDH-Aktivität in Erythrozyten von Psoriatikern
vor und nach Gabe von DHEA-sulfat.
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 1, 28-30 (1971)

100. OERTEL, G.W. and J. REBELEIN:
Effects of DHEA and its conjugates upon the
activity of glucose-6-phosphate dehydroge=
nase in human erythrocytes.
Biochim. Biophys. Acta 184, 459-460 (1969)
101. OGURA, R., J.M. KNOX and A.C. GRIFFIN.
Evaluation of methods for determining the
sulfhydryl and disulfide concentration in
the stratum corneum.
J. invest. Derm. 35, 125-129 (1960)
102. OLLENDORF-CURTH, H.:
Psoriasis and diabetes mellitus.
Arch. klin. exp. Derm. 227, 240-247 (1966)
103. PALEK, J., J. DUBOVSKY and J. ŠONKÁ:
Human erythrocytes and metabolism of sedo=
heptulose in malignancy.
Cs. onkol. 3, 298-303 (1966)
104. PENZES, L.P. and G.W. OERTEL:
Estimation of oxosteroids by densitometrie
of suitable derivatives.
Acta endocr. (K'hvn) Suppl. 158, 94-96 (1972)
105. PISANI, M. e L. IZZO:
Uricemia e psoriasi.
Dermatologica (Basel) 13, 316-322 (1962)
106. RIBUFFO, A.:
Correlazione sulla "psoriasi".
XXXVIII. Congr. Soc. Ital. Dermatol. Sifilogr.
Catania e Tarmina: 1951

107. RIBUFFO, A.:
Biochemica della psoriasi: dati recenti e
problemi attuali.
G. Ital. Derm. 105, 101-118 (1964)
108. RUST, S., P. HARTH und F. HERRMANN:
Untersuchungen der freien Fettsäuren im Haut=
oberflächenfett von Psoriatikern.
Arch. klin. exp. Derm. 238, 207-216 (1970)
109. SCHILLING, F. und M. SCHACHERL:
Röntgenbefunde an der Wirbelsäule bei Poly=
arthritis psoriatica und REITER-Dermatose:
Spondylitis psoriatica.
Zschr. Rheumaforsch. 26, 450-459 (1967)
110. SCHNYDER, U.W.:
Genetik der Psoriasis.
Arch. klin. exp. Derm. 227, 143-150 (1966)
111. SCHÖNFELD, W. und W. SCHNEIDER:
Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
9. Aufl., S. 41-47. Stuttgart: 1965
112. SCHWARZ, E.:
Zum Schicksal der aus Nucleinsäuren beim Zell=
abbau während der epidermalen Verhornung frei=
werdenden Pentosen.
Arch. klin. exp. Derm. 217, 273-284 (1963)
113. SIMON, A.:
zit. n. E. WUTZDORF: Beiträge zur Ätiologie
der Psoriasis vulgaris.
Arch. f. Dermat. 8, 329-349 (1876)

114. ŠONKÁ, J., I. GREGOROVÁ, M. JIRÁNEK, F. KÖLBEL und Z. MATYS:
Defekt des DHEA - ein neues Syndrom?
Endokrinologie 47, 152-161 (1965)
115. SÖNNICHSEN, N.:
Zur Pathogenese und nosologischen Stellung
der Psoriasis arthropathica.
Hautarzt 22, 222-228 (1971)
116. SÖNNICHSEN, N. und V. WÄTZIG:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen der
Muskulatur bei Psoriasis arthropathica.
Derm. Mschr. 157, 326-329 (1971)
117. ST. JAMES, R., H.H. ROENIGK, W.A. HAWK and
F. OWENS:
Liver biopsy finding in psoriasis: possible
effects on methotrexate therapy.
428-439 in Psoriasis. Proceedings of the In-
ternat Symposium Stanford University: 1971
118. THEISS, B.:
Gibt es charakteristische Hautveränderungen
bei Psoriasis-Arthritis und Psoriasis Spon-
dylarthritis?
Hautarzt 22, 63-68 (1971)
119. THEISS, B., A. BÖNI, F. WAGENHÄUSER, U.W.
SCHNYDER und K. FEHR:
Psoriasis-Spondylarthritis.
Zschr. Rheumaforsch. 28, 93-117 (1969)

120. THEMANN, H., F.E. PRESTON, D.M. ROBERTS and F.J. KNUST:
Electron microscope findings in the jejunal mucosa of patients with psoriasis.
Arch. klin. exp. Derm. 238, 323-332 (1970)
121. TIEDEMANN, G.:
Symptomatologie und Ätiologie der Psoriasis arthropathica im Blickpunkt der Vererbung und Umweltbeeinflussung.
Zschr. menschl. Vererb.- und Konstit.-Lehre 30, 248-292 (1951)
122. TREIBER, L. und G.W. OERTEL:
Zur Bestimmung von Ketosteroiden mit 2,4-Di-nitrophenylhydrazin. I. Beschreibung der Methode.
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 5, 83-86 (1967)
123. TREIBER, L. und G.W. OERTEL:
Bestimmung von Ketosteroiden mittels der 2,4-Di-nitrophenylhydrazin-Reaktion.
13. Symp. Dtsch. Gesellsch. Endokrin. März 1967.
S. 287-290. Berlin, Heidelberg, New York: 1968
124. TREIBER, L. und G.W. OERTEL:
Steroide und Haut. I. Zur Bestimmung verschiedener C₁₉- und C₁₈-Steroide in Hauteluaten.
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 5, 367-369 (1968)
125. TREIBER, L. und G.W. OERTEL:
Estimation of ketosteroids with 2,4-dinitrophenylhydrazones.
Clin. Chim. Acta (Amst.) 17, 81-86 (1967)

126. TREIBER, L., W. RINDT und G.W. OERTEL:
Zur Bestimmung von Ketosteroiden mit 2,4-Dinitro-
phenylhydrazinen. II. Anwendung der Methode bei
Plasmaanalysen.
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 5, 102-106 (1967)
127. VAN SCOTT, E.J. and P. FLESCH:
Sulphydryl group and disulfide linkages in nor-
mal and pathological keratinisation.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 70, 141-154 (1954)
128. VONKENNEL, J. und M. ZINGSHEIM:
Psoriasis vulgaris. In: Hdb. d. Haut- u. Geschl.
Kr. hrsg. von J. JADASSOHN.
Ergw. III/1, 836-877. Berlin, Heidelberg: 1963
129. WHEATLEY, V.R. and E.M. FARBER:
Studies of the chemical composition of psoria-
tic scales.
J. invest. Derm. 36, 199-211 (1961)
130. WRIGHT, V.:
Psoriasis and arthritis.
Brit. J. Dermat. 69, 1-10 (1957)
131. YAZDI, S. und W. GAHLEN:
Häufigkeitsanalytische Untersuchungen über die
Serumharnsäure bei Psoriasis.
Hautarzt 20, 488-489 (1969)
132. ZINGSHEIM, M.:
Die Rolle freier Sulphydrylgruppen bei der
Schuppenflechte.
Dtsch. Med. Wschr. 77, 1630-1631 (1952)

LEBENS LAUF

Am 12. August 1949 wurde ich Gabriele Hoffmann, geb. Trefz, als Tochter des Fabrikanten Wolfgang Trefz und seiner Ehefrau Carola, geb. Mansmann, in Landau geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Volksschule in Adelsheim und anschließend das Gymnasium. 1969 legte ich am Ursulinengymnasium in Mannheim die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1969 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz mit dem Medizinstudium. Dort bestand ich im Frühjahr 1971 das Vorphysikum und im Frühjahr 1972 das Physikum.

Am 26. Mai 1972 heiratete ich den Assistenzarzt Dr. med. Gerald Hoffmann. Im Frühjahr 1975 bestand ich das Staatsexamen an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz abzulegen

Herrn Professor Dr. med. Volker Friedberg, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Mainz, danke ich für die Arbeitsmöglichkeiten an seiner Klinik.

Herrn Professor Dr. rer. nat. Georg W. Oertel, Abteilungsvorsteher der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie Mainz, danke ich ganz besonders für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. Hans Holzmann, Oberarzt der Universitäts-Hautklinik Mainz, und Herrn Professor Dr. rer. nat. Bernhard Morsches bin ich für die Diskussionsbeiträge zu der Arbeit und für die Überlassung der Proben zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. med. vet. Jürgen Berger vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation Mainz, danke ich für die Beratung bei der Erstellung des statistischen Teiles der Arbeit.

Für die Hilfe bei der praktischen Durchführung der Versuche danke ich vielmals allen Angestellten der Abteilung für Experimentelle Endokrinologie Mainz.

